

5. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЗАДАНИЯ

Вариант 1

1. Напишите структуры соединений, являющихся продуктами модификации важнейших аминокислот (укажите каких?):

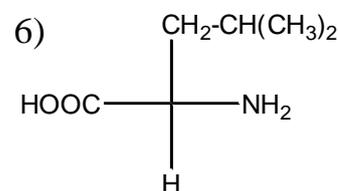
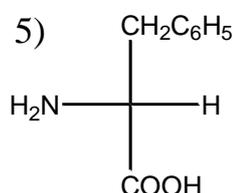
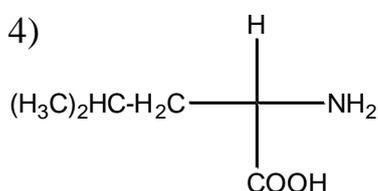
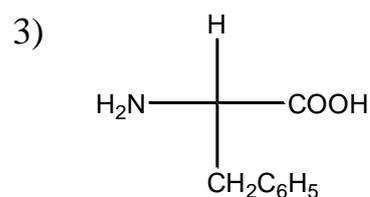
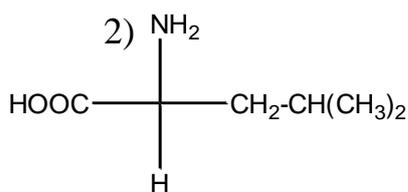
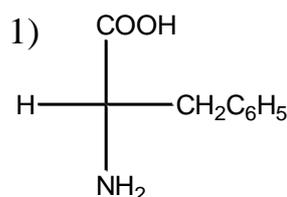
- 1) 5-окситриптамин (серотонин) – соединение, играющее важную роль в передаче нервных импульсов;.
- 2) таурин (2-аминоэтансульфокислота) входит в состав желчных кислот;
- 3) β-аланин входит в состав пантотеновой кислоты и кофермента ;
- 4) орнитин (2,5-диаминопентановая кислота) – важный промежуточный продукт биосинтеза мочевины.

Укажите, путем каких реакций могут образоваться эти производные:

- а) декарбоксилирование;
- б) гидролиз;
- в) гидроксילирование;
- г) окисление;
- д) восстановление.

2. Какая из приведенных проекционных формул соответствует:

- а) L-Leu;
- б) L-Phe.



3. Для белкового питания больным внутривенно вводят препарат «Полиамин», состоящий из 13 α-аминокислот, в том числе Arg, Gly, Leu, Lys, Trp. Пользуясь значениями рКа (табл. 2) определите, в каких ионных

формах будут находиться перечисленные α -аминокислоты в плазме крови ($\text{pH} = 7,3-7,5$).

4. Закончите реакции (напишите *все* структуры):

- 1) Phe + нингидрин \rightarrow ?
- 2) Ala + дансилхлорид \rightarrow ?
- 3) Lys + ДНФБ (реактив Сэнгера) \rightarrow ?
- 4) Цистин + β -меркаптоэтанол (2 моль) \rightarrow ?

Укажите, с какой целью могут быть использованы эти реакции при анализе пептидов или белковых молекул:

- a) восстановительное расщепление дисульфидных «мостиков»;
 - б) определение N-концевой кислоты;
 - в) определение C-концевой кислоты;
 - г) окислительное расщепление дисульфидных связей;
 - д) идентификация аминокислоты по окраске образующегося производного.
5. γ -Аминомасляная кислота в организме выполняет роль ингибитора нервных импульсов. Из какой α -аминокислоты путем декарбоксилирования образуется γ -аминомасляная кислота? Опишите механизм действия кофермента пиридоксальфосфата в ходе декарбоксилирования.
6. В одном из методов разделения полипептидов используется различие в их растворимости. Какой полипептид из каждой пары приведенных ниже полипептидов более растворим в указанных условиях:
- a) (Ala-Ser-Gly)₅ или (Asn-Ser-His)₅ при $\text{pH} 9.0$;
 - б) (Ala-Asp-Gly)₅ или (Asn-Ser-His)₅ при $\text{pH} 3.0$.
7. Бромциан является химическим реагентом, с помощью которого можно селективно расщепить пептидную связь, образованную карбоксильной группой метионина (Met). Изобразите механизм этого расщепления на примере дипептида Met-Ala, если оно осуществляется в несколько стадий:
- 1) Нуклеофильное замещение атома Br в Br-C \equiv N (нуклеофильный центр – атом серы в метионине), в результате образуется циансульфониевое производное.

- 2) Нуклеофильное замещение под действием атома кислорода карбонильной группы метионина (уходящая группа – $\text{CH}_3\text{-S-C}\equiv\text{N}$), в результате образуется иминолактон гомосерина.
 - 3) Гидролиз, приводящий к разрыву полипептида и образованию гомосерин-лактона.
8. Адренокортикотропный гормон человека представляет собой полипептид со следующей аминокислотной последовательностью:

Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Gln-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe.

Сколько получится пептидов при обработке этого гормона:

- а) трипсином;
- б) химотрипсином;
- в) Br-CN.

Укажите места разрыва пептидных связей в каждом случае. Рассчитайте примерно общий заряд этой молекулы при pH 7, приняв, что значения pK боковых цепей равны приведенным в табл.2, и считая pK концевых - NH_3^+ и $-\text{COOH}$ -групп равными соответственно 7,8 и 3,6.

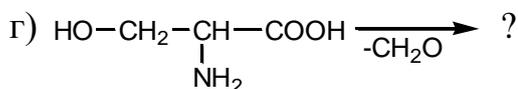
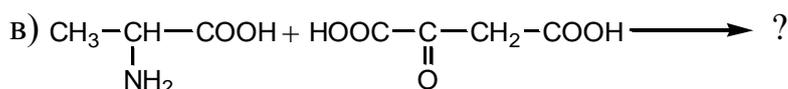
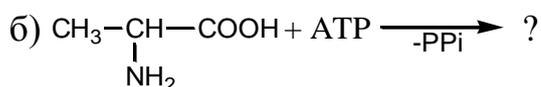
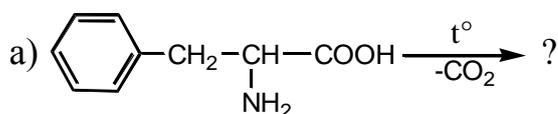
9. Элементный анализ цитохрома С – фермента, участвующего в процессах окисления-восстановления, показал содержание 0.43% железа и 1,48% серы (по массе). Какова минимальная молекулярная масса фермента? Каково минимальное число атомов железа и атомов серы на молекулу фермента?

Вариант 2

1. Среди незаменимых α -аминокислот: His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp, Val и Arg – выберите и напишите структурные формулы аминокислот:
- а) с гидрофобным заместителем R в боковой цепи;
 - б) основного характера;
 - в) с ионогенной группой R;
 - г) ароматических;
 - д) серусодержащих.

- Среди аминокислот, перечисленных в №1, выберите α -аминокислоты с двумя асимметрическими атомами углерода. Напишите формулы L-стереоизомеров этих аминокислот с помощью проекций Фишера.
- Проанализируйте (при pH = 1, 7 и 12) ионные состояния цистина – аминокислоты, образующейся при окислении цистеина. (Напишите уравнение реакции окисления). Определите изоэлектрическую точку цистина ($pK_a^1 = 1,65$; $pK_a^2 = 2,26$ – для групп COOH; $pK_a^3 = 7,85$; $pK_a^4 = 9,85$ – для групп NH_3^+).

4. Закончите уравнения реакций:



- Выберите среди перечисленных в №4 реакций реакцию трансаминирования. Разберите ее механизм, с участием активного центра трансаминазы – пиридоксальфосфата. По наличию или отсутствию аланин-трансаминазы в сыворотке крови больного с инфарктом миокарда можно судить о результатах лечения. К сыворотке крови добавляют α -аланин и α -кетоглутаровую кислоту. Какие продукты образуются, если аланин-трансаминаза присутствует?
- Приведите строение нейропептида головного мозга Leu-энкефалина с аминокислотной последовательностью Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu. Укажите пептидные связи. Какие продукты получатся при кислотном и щелочном гидролизе энкефалина? Напишите схемы этих реакций.
- Определите, при каком значении pH можно легко разделить с помощью электрофореза следующие три дипептида: Gly-Lys; Asp-Val; Ala-His.

8. Два полипептида **A** и **B** с одинаковой молярной массой (~918) дают при полном гидролизе эквимольную смесь следующих аминокислот: Gly, Ala, Cys, Phe.

1) Структуру пептида **A** устанавливают на основании следующих данных:

- а) окисление **A** надмуравьиной кислотой приводит к образованию единственного продукта окисления **A'** (с молярной массой ~ 509), который содержит группу SO_3H ;
- б) 2,4-динитрофторбензол (ДНФБ) реагирует с **A** и после гидролиза можно легко отделить малорастворимый продукт присоединения от аминокислот. При этом хроматографический анализ показал, что из реакционной смеси исчез глицин;
- в) при действии на соединение **A** безводного гидразина освобождается аланин;
- г) при частичном гидролизе продукта окисления **A'** среди других продуктов получают соединение, содержащее дипептид Gly-Phe.

Какова структура полипептида **A**?

2) Аналогичным способом определяют структуру соединения **B**.

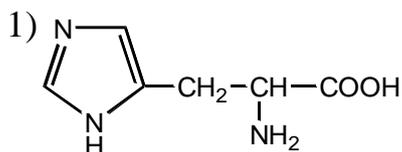
- а) окисление соединения **B** надмуравьиной кислотой дает одну сульфокислоту **B'** ($M \sim 509$);
- б) при действии ДНФБ и последующем гидролизе аланин исчезает из смеси свободных аминокислот;
- в) при взаимодействии соединения **B** с безводным гидразином освобождается фенилаланин;
- г) среди продуктов частичного гидролиза **B'** присутствует тот же самый дипептид Gly-Phe.

Какова структура полипептида **B**?

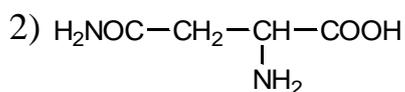
9. По данным рентгеноструктурного анализа миоглобина и других одноцепочечных глобулярных белков небольших размеров был сделан ряд обобщений, касающихся укладки полипептидных цепей растворимых белков. Попробуйте сами указать наиболее вероятное расположение (внутри или на поверхности молекулы нативного глобулярного белка) аминокислотных остатков: Asp, Leu, Ser, Val, Glu и Lys. Поясните свой ответ.

Вариант 3

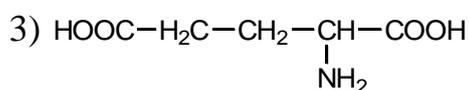
1. В каких из приведенных ниже случаев нет соответствия между структурной формулой и названием α -аминокислоты? Дайте правильные названия.



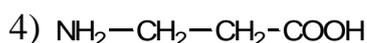
Триптофан



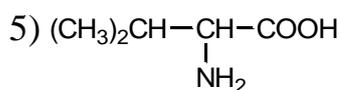
Аспарагиновая кислота



Глутамин



Аланин



Валин

2. Изобразите L-стереоизомеры аминокислот, приведенных в №1 в виде проекционных формул Фишера.
3. Напишите уравнения кислотно-основного равновесия в растворах при $\text{pH} \sim 1, 4, 8$ и 12 для следующих аминокислот:

- а) серина (Ser);
б) аспарагиновой кислоты (Asp);
в) гистидина (His).

Куда будут двигаться эти аминокислоты при каждом из этих значений pH в ходе электрофореза – к катоду(-) или аноду(+)? Каким будет в каждом случае суммарный заряд?

4. Адреналин – гормон, синтезируемый в мозговом веществе надпочечных желез. Адреналин оказывает мощное влияние на сосудистую систему организма, кроме того он повышает уровень обмена углеводов, усиливая распад гликогена в мышцах. Биосинтез адреналина и его гомолога – норадреналина – осуществляется из тирозина. Расположите

перечисленные ниже метаболиты (промежуточные продукты) в правильной последовательности, соответствующей цепочке превращений тирозина в адреналин:

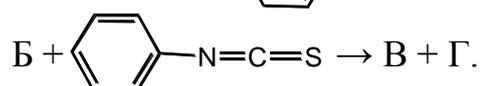
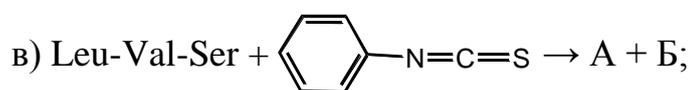
- 1) окисление;
- 2) декарбоксилирование;
- 3) окисление;
- 4) метилирование.

- а) адреналин – 1-(3',4'-дигидроксифенил)-2-метиламиноэтанол;
- б) 3-(3',4'-дигидроксифенил)-2-аминопропановая кислота (диоксифенилаланин – ДОФА);
- в) 3-(4'-гидроксифенил)-2-аминопропановая кислота (тирозин – Тир);
- г) 1-(3',4'-дигидроксифенил)-2-аминоэтанол (норадреналин);
- д) 2-(3',4'-дигидроксифенил)-1-аминоэтан (окситирамин).

Напишите структуры всех указанных соединений. Укажите асимметрические атомы в структуре адреналина.

5. Предположим, что Вы хотите синтезировать трипептиды, используя в качестве строительных блоков Gly, Ala и Ser. Сколько различных трипептидов можно приготовить при условии, что каждая из 3-х аминокислот может быть использована лишь один раз. Оцените суммарный заряд трипептидов при pH=1 и pH=12. Изменится ли суммарный заряд, если изменится аминокислотная последовательность в изомерном трипептиде?

6. Закончите уравнения реакций:



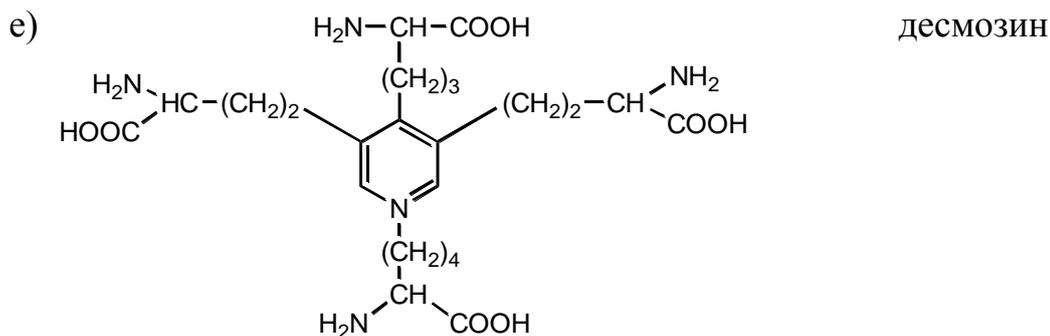
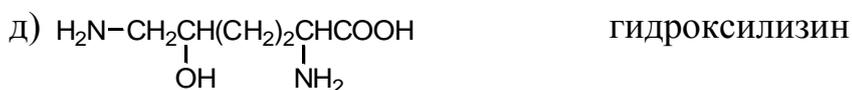
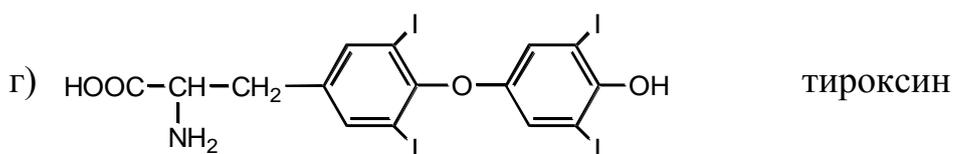
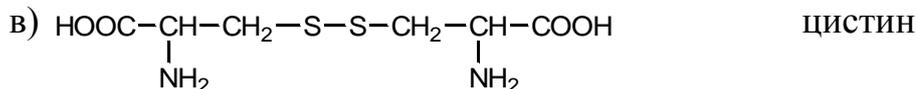
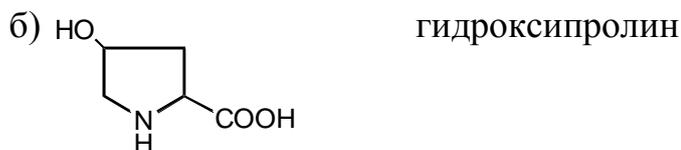
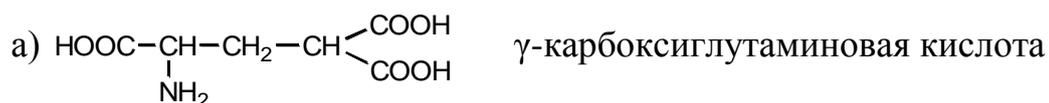
Укажите, с какой целью используется каждая реакция (при определении структуры пептида).

7. Трипсин и химотрипсин – это специфические ферменты, катализирующие гидролитическое расщепление полипептидов в строго определен-

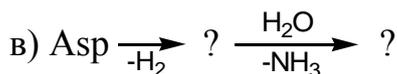
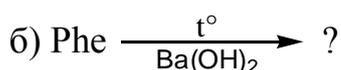
Вариант 4

1. Кроме набора из 20 аминокислот, используемого организмами в биосинтезе белков, в белках встречаются и модифицированные аминокислоты (около 140 из них были идентифицированы). Химическая модификация обычно происходит уже после того, как исходная аминокислота включается в состав белка. Ниже приведены структуры некоторых модифицированных аминокислот, назовите те аминокислоты (из числа важнейших), модификацией которых они были получены, укажите способ модификации (из перечисленных ниже):

- 1) окисление;
- 2) гидроксילирование;
- 3) карбоксилирование;
- 4) иодирование;
- 5) конденсация 4-х аминокислотных остатков (путем взаимодействия NH₂- и COOH-групп).



2. Укажите асимметрические атомы углерода в аминокислотах из №1. Для аминокислот 1-б и 1-д изобразите все L-стереоизомеры с помощью проекционных формул Фишера.
3. Гистидин имеет три ионизируемые функциональные группы. Напишите уравнения для 3-х соответствующих процессов ионизации His и укажите величины рКа (см. табл.2). Какой суммарный заряд имеет молекула His в каждом из состояний ионизации? Изобразите ионное состояние His при рН 1, 4, 8 и 12. Куда будет перемещаться His при электрофорезе - к катоду(-) или аноду(+) - при каждом из этих значений рН?
4. Закончите следующие реакции:

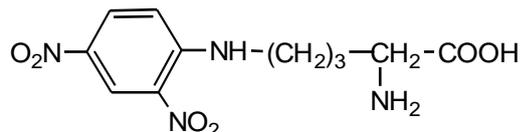


Какие из этих реакций могут происходить *in vivo*? С участием каких ферментов?

5. Определите направление миграции (к аноду или катоду) для приведенных ниже дипептидов при заданном значении рН: Asp-His, Arg-His (рН =1 и рН =10). Напишите структуру и ионные состояния этих дипептидов при заданных значениях рН.
6. Пептидный антибиотик грамицидин S образует комплексы с ионами металлов и, по-видимому, нарушает систему ионного транспорта через клеточную мембрану, убивая таким образом определенные виды бактерий. Структура полипептида была установлена на основе следующих данных:
 - 1) Полный кислотный гидролиз пептида привел к образованию эквимольных количеств Leu, Orn, Phe, Pro и Val. (Orn-орнитин – аминокислота, не встречающаяся в белках, но играющая важную биологическую роль, например, в цикле мочевины) $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3\text{CHCOOH}$.



- 2) Измерение молекулярной массы полипептида дало приблизительное значение 1100 (Напомним, что средняя молекулярная масса аминокислотного остатка ~ 110).
- 3) Пептид не подвержен гидролизу под действием фермента карбокси-пептидазы.
- 4) Обработка исходного полипептида ДНФБ с последующим полным гидролизом образовавшегося продукта дает лишь свободные аминокислоты и продукт следующего строения:



- 5) Частичный гидролиз полипептида с последующим разделением и анализом фрагментов дал следующие ди- и трипептиды: Leu-Phe, Phe-Pro, Val-Orn, Orn-Leu, Phe-Pro-Val, Val-Orn-Leu, Pro-Val-Orn.

Используя приведенные данные, определите структуру грамицидина S.

7. Аспартам (метиловый эфир L-аспартил-L-фенилаланина) используется в качестве низкокалорийной добавки для придания сладкого вкуса (в 200 раз слаще сахара). Напишите полную структуру аспартама. Какие соединения образуются при кислотном и щелочном гидролизе аспартама?
8. В химии белка часто используются следующие реактивы:
 - 1) цианбромид;
 - 2) мочевины $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$;
 - 3) нингидрин;
 - 4) фенилизотиоцианат;
 - 5) β -меркаптоэтанол.

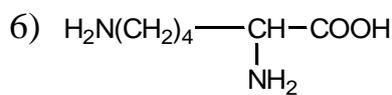
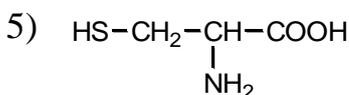
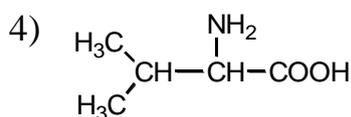
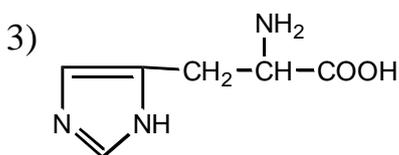
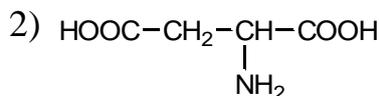
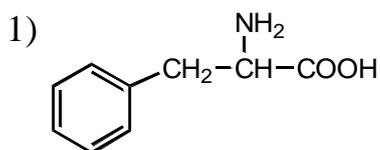
Какой из этих реактивов следует применить при решении следующих задач:

- а) определение аминокислотной последовательности в небольшом пептиде;
- б) расщепление пептидных связей по карбоксильной группе метионина;
- в) идентификация аминокислот по окраске;
- г) восстановительное расщепление дисульфидных мостиков;

- д) обратимая денатурация белка, не содержащего дисульфидных связей;
- е) расщепление полипептидной цепи с одновременной идентификацией N-концевой кислоты.
9. Развертывание полипептидной цепи, имеющей α -спиральную конформацию, с образованием беспорядочного клубка сопровождается резким понижением удельного оптического вращения. Полиглутаминовая кислота – полипептид, состоящий только из остатков глутаминовой кислоты, – при рН 3 имеет α -спиральную конформацию. Однако, при повышении рН до 7 величина удельного вращения резко понижается. Аналогичная картина наблюдается в случае полилизина, который при рН 10 имеет спиральную конформацию, но при понижении рН до 7 его удельное оптическое вращение сильно уменьшается. Как объяснить подобное влияние рН на конформацию полилизина и полиглутаминовой кислоты? Приведите другие факторы, которые могут разрушить нативную конформацию белка.

Вариант 5

1. Из приведенных ниже аминокислот, относящихся к числу важнейших, укажите:
- а) «кислую» аминокислоту;
- б) «основную» аминокислоту;
- в) аминокислоту с ионизируемой R-группой (при рН ~ 7);
- г) аминокислоту с гидрофобной R-группой.
- Назовите все приведенные аминокислоты (см. табл.1 и табл.2).



2. Укажите хиральные центры в приведенных аминокислотах. Изобразите все стереоизомеры в виде проекционных формул Фишера, отметьте аминокислоты, принадлежащие к L-ряду:

а) оксипролин (Oly)-2,6-диамино-5-гидроксигексановая кислота;

б) метионин (Met)-2-амино-4-тиометил-пентановая кислота;

в) 3,5-дидиодтирозин-2-амино-3-(4-гидрокси-3,5-дидиодфенил)-пропионовая кислота;

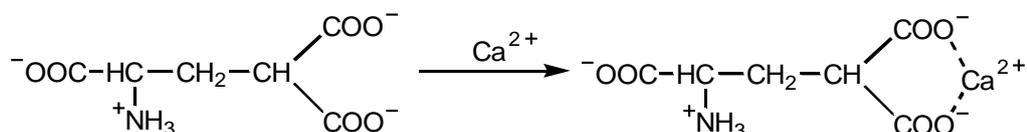
г) изолейцин (Ile) 2-амино-3-метилпентановая кислота.

Укажите модифицированные аминокислоты.

3. Определите, какие важнейшие аминокислоты являются предшественниками перечисленных ниже биоактивных соединений:

а) таурин $\text{HO}_3\text{S}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (соединяясь с желчными кислотами, например, холевой кислотой, принимает участие во всасывании жиров);

б) γ -карбоксиглутаминовая кислота (необходима для оптимального связывания Ca^{2+} , присутствие Ca^{2+} вызывает активацию протромбина и некоторых белков крови, называемых факторами свертывания).



Напишите уравнения превращений аминокислот в соединения а) и б).

4. Можно ли методом электрофореза полностью разделить: Gly, Asp и Lys, при $\text{pH} = 2, 7$ или 12 ? (Для правильного ответа необходимо для каждого значения pH определить суммарный заряд каждой аминокислоты с точностью до $1/2$).

5. Укажите, какие утверждения согласуются с представлениями о строении и свойствах пептидной группы $-\text{CO}-\text{NH}-$:

1) все атомы находятся в состоянии sp^2 -гибридизации;

2) пептидная связь гидролизуеться как в кислой, так и в щелочной среде;

3) вращение вокруг связи $\text{C}-\text{N}$ – свободно;

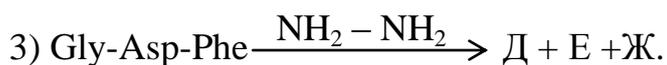
- 4) между атомом кислорода (карбонильной группы) и атомом водорода (при амидном атоме азота) существует внутримолекулярная водородная связь;
- 5) пептидная группа – это трехцентровая р,л-сопряженная система?
6. Нейтральная аминокислота Ala имеет два кислотных центра pK_a^1 и pK_a^2 2,34 и 9,69 соответственно (см. табл.2), что отвечает ионизации соответственно карбоновой кислоты и протонированного амина.

Для ди-, три- и олигопептидов аланина эти величины изменяются, причем pK_a^1 возрастает, а pK_a^2 уменьшается. Объясните, почему это происходит. Нарисуйте структуру ди- и трипептидов.

Аминокислота или пептид

Аминокислота или пептид	pK_a^1	pK_a^2
Ala	2,34	9,69
Ala – Ala	3,12	8,30
Ala – Ala – Ala	3,39	8,03
Ala – (Ala) _n – Ala n>4	3,42	7,94

7. Закончите уравнения реакций с использованием реагентов:



Укажите, какая из этих реакций используется:

- а) для качественного и количественного определения аминокислот в пептидах;
- б) для определения С-концевой кислоты;
- в) для определения N-концевой кислоты.
8. Из нормальной мозговой ткани была выделена группа полипептидов, влияющих на передачу нервного импульса в определенных участках мозга. Эти полипептиды известны под названием опиоидов, поскольку они присоединяются к специфическим рецепторам, которые связывают опиаты (алкалоиды опиума), такие как морфин и налоксон. Таким образом, опиоиды имитируют некоторые свойства опиатов, т.е. в мозгу со-

держатся собственные средства обезболивания. Определите аминокислотную последовательность опиоида лей-энкефалина на основании следующих данных:

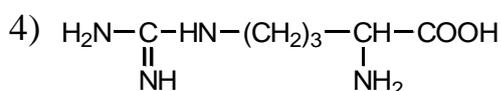
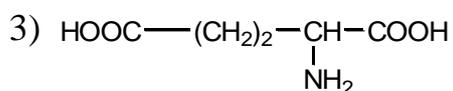
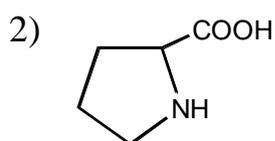
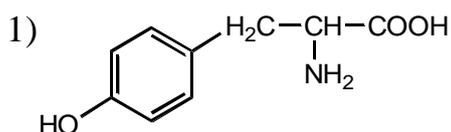
- а) полный гидролиз под действием 1 моль раствора HCl при 110°C с последующим аминокислотным анализом выявил присутствие Gly, Leu, Phe и Tyr в соотношении 2:1:1:1;
 - б) после обработки полипептида ДНФБ с последующим гидролизом и хроматографическим разделением продуктов было выявлено присутствие 2,4-динитрофенильного производного Tyr;
 - в) частичный гидролиз полипептида химотрипсином с последующим хроматографическим разделением полученных продуктов дал Leu, Tyr и более короткий пептид. Полный гидролиз последнего с последующим аминокислотным анализом выявил присутствие Gly и Phe в соотношении 2:1.
9. Укажите, где в изображенном ниже полипептиде возможно образование изгибов или поворотов цепи. Где могут образоваться внутрицепочечные дисульфидные поперечные связи?

Ile-Ala-His-Thr-Tyr-Gly-Pro-Phe-Glu-Ala-Ala-Met-Cys-Lys-Trp-Glu-Ala-Glu-Pro-Asp-Gly-Met-Glu-Cys-Ala-Phe-His-Arg.

Вариант 6

1. Из приведенных ниже аминокислот, относящихся к числу важнейших, укажите:
- а) «кислую» аминокислоту;
 - б) «основную» аминокислоту;
 - в) аминокислоту со вторичной аминогруппой;
 - г) аминокислоту с ионизируемой R-группой (при pH ~ 11).

Назовите все приведенные аминокислоты (см. табл.1 и табл.2).

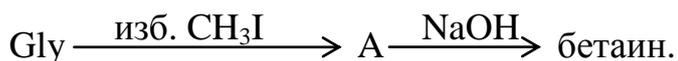


2. Напишите структурные формулы следующих аминокислот:

- а) орнитин (Orn) 2,5-диаминопентанкарбоновая кислота;
- б) глутамин (Gln) 4-карбоксамид-2-аминобутановая кислота;
- в) оксипролин (Opr) 2-(4 гидрокситетрагидропиррол)-карбоновая кислота;
- г) треонин (Thr) 2-амино-3-гидроксибутановая кислота.

Укажите хиральные атомы, определите число стереоизомеров и приведите проекционные формулы Фишера для стереоизомеров, соответствующих ряду L-аминокислот. Укажите аминокислоту, которая не входит в состав белков.

3. Бетаин, получивший свое название от свеклы (*Beta vulgaris*), в соке которой он находится, может быть получен путем исчерпывающего метилирования глицина по схеме:



Предположите структуру бетаина, объясните – почему это соединение обладает большим дипольным моментом, малой летучестью, хорошо растворяется в воде.

4. Можно ли методом электрофореза полностью разделить: Ala, Glu и Arg при рН ~ 2, 7 или 12. (Для правильного ответа необходимо для каждого значения рН определить суммарный заряд каждой аминокислоты (с точностью до 1/2)).

5. Образование пептидной связи – важнейшее свойство аминокислот и первый шаг к построению белковой молекулы. В живой клетке образование пептидной связи – двухступенчатый процесс:

I этап – взаимодействие аминокислоты с АТФ (аденозинтрифосфат), в результате образуется аминокациладенилат;

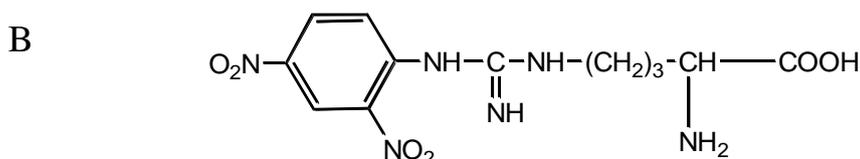
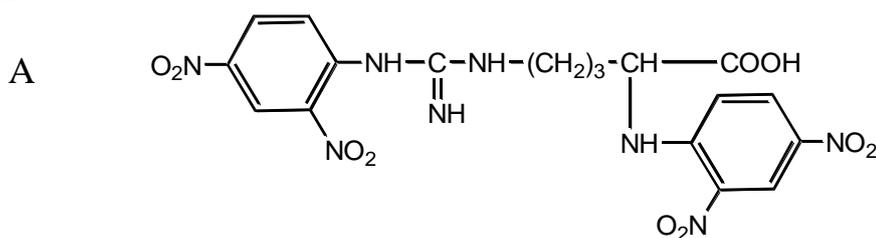
II этап – образование пептида путем взаимодействия аминокациладенилата с аминокислотой. Эта реакция происходит исключительно легко и без участия ферментов.

Напишите уравнения всех реакций и объясните, почему ациладенилат более активен в процессе образования пептидной связи, чем свободная аминокислота?

6. Полипептиды, так же как аминокислоты, можно выделить с помощью методов, основанных на разделении по заряду (электрофорез и пр.). Замечено, однако, что значение С-концевой карбоксильной группы полипептида выше, чем у α -карбоксильной группы соответствующей аминокислоты, а протонированная N-концевая аминогруппа, наоборот, обладает более низким значением рКа, чем аминогруппа соответствующей свободной аминокислоты (смотрите данные ниже). Объясните причину наблюдаемой тенденции изменений рКа. Напишите структуры ди- и трипептидов.

	рКа (COOH)	рКа(NH ₃ ⁺)
Gly	2,34	9,60
Gly–Gly	3,12	8,17
Gly–Gly–Gly	3,26	7,91

7. Определите, при каком значении рН можно легко разделить с помощью электрофореза следующие три дипептида: Gly-Lys; Asp-Val и Ala-His.
8. Брадикинин-нонапептид, обладающий физиологической активностью. Он понижает кровяное давление, увеличивает проницаемость капилляров и вызывает ощущение боли. Обработка порции пептида трипсином приводит к отщеплению аргинина и октапептиду. При обработке порции пептида химотрипсином образуются пентапептид Arg-Pro-Pro-Gly-Phe и трипептид Ser-Pro-Phe, а также аргинин (Arg). Полный гидролиз брадикинина дает смесь аминокислот: (Pro)₃, Gly, Ser, (Arg)₂, (Phe)₂. Обработка пептида реактивом Сэнгера и последующий гидролиз дает следующие результаты: Gly, Ser, (Pro)₂, (Phe)₂, а также соединения А и В.

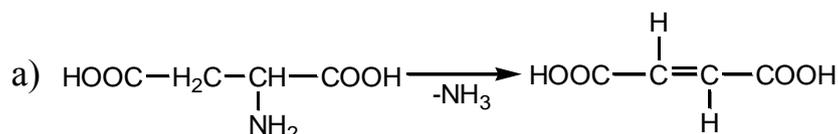


Определите аминокислотную последовательность в брадикинине.

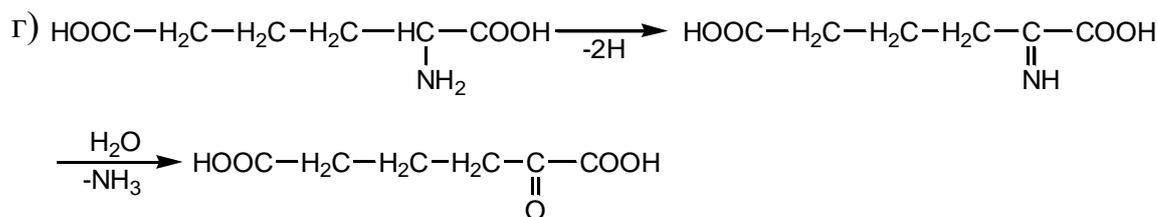
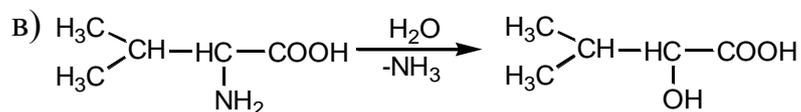
1) аланина; 2) фенилаланина; 3) серина.

Можно ли подобрать условия (рН среды) для разделения смеси этих кислот методом электрофореза?

4. Укажите типы реакции дезаминирования аминокислот:



б)

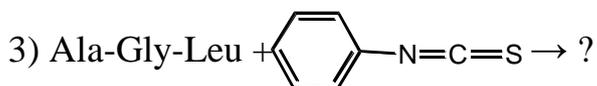
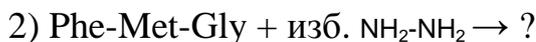


- 1) гидролитическое;
- 2) внутримолекулярное;
- 3) окислительное;
- 4) трансаминирование.

5. Процесс трансаминирования протекает в живой клетке при участии трансаминаз (коферментной группой этих ферментов служит пиридоксаль-фосфат). Изобразите все стадии процесса переаминирования с участием пиридоксальфосфата для реакции из №4.

6. Нейропептид головного мозга Met-энкефалин имеет аминокислотную последовательность: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met. Приведите его строение. Укажите пептидные связи. Определите ионное состояние пептида при рН = 1, 8 и 12. При каком рН пептид будет электрически нейтрален? Определите его изоэлектрическую точку.

7. Закончите следующие реакции:



Укажите реакцию, которая используется:

- а) для последовательного расщепления (секвенирования) пептидов;
- б) для идентификации С-концевой аминокислоты,
- в) для определения N-концевой аминокислоты.

8. Определите структуру неизвестного нонапептида, если полный его гидролиз привел к смеси следующих аминокислот: Glu, (Val)₂, Gly, (Lys)₂, Тур, Thr и Phe. Единственной аминокислотой, обнаруженной после гидрогенолиза, был треонин (Thr). Первой аминокислотой, обнаруженной в виде фенилтиогидантоинового производного, оказалась глутаминовая кислота. Обработка пептида трипсином и химотрипсином привела соответственно к образованию коротких пептидов **T₁**, **T₂**, **T₃** и **C₁**, **C₂**, **C₃**. Ни один из пептидов, полученных при обработке трипсином, не был идентичен фрагментам после химотрипсиновой обработки: **C₂** и **T₂** - дипептиды; **C₁** и **T₁** - трипептиды; **C₃** и **T₃** - тетрапептиды. Гидролиз с последующей идентификацией аминокислот с помощью нингидрина свидетельствует о наличии только трех аминокислот. Показано, что N-концевым остатком **T₃** является фенилаланин, а С-концом – треонин. N-концевой аминокислотой **C₁** является глицин, а С-концевой – треонин. Было показано, что **C₂** содержит Тур и Glu. В состав **T₁** входили Lys, Тур и Glu. N-концом **T₂** был Val, а N-концом **C₃** – Lys. При pH > 7 **C₃** обладал суммарным зарядом +2. Используя эти данные, составьте последовательность аминокислотных остатков в данном нонапептиде.

9. Первое указание на то, что белки по молекулярной массе намного превосходят известные в то время органические соединения, было получено более 100 лет назад. Например, уже тогда было известно, что гемоглобин содержит 0,34% железа (по массе). Исходя из этой информации определите минимальную молекулярную массу гемоглобина. Последующие эксперименты показали, что истинная молекулярная масса гемоглобина равна 64 500. Какую информацию отсюда можно извлечь о числе атомов железа в гемоглобине?

Вариант 8

1. Пользуясь данными таблицы 1, выберите α -аминокислоты с двумя асимметрическими атомами, изобразите все стереоизомеры этих аминокислот с помощью проекционных формул Фишера. Укажите L-аминокислоты.
2. Напишите структуры соединений, являющихся продуктами модификации важнейших аминокислот (укажите каких):
 - а) γ -аминомасляная кислота – принимает участие в обменных процессах головного мозга, является нейромедиатором (в медицинской практике, под названием аминолон, применяется при лечении нервно-психических заболеваний);
 - б) N-метилглицин – промежуточный продукт обмена одноуглеродных соединений, входит в состав мощных антибиотиков – актиномицинов;
 - в) гистамин (2-этиламинимидазол) – биогенный амин, обладающий сильным сосудорасширяющим действием;
 - г) фосфосерин (2-амино-3-фосфатпропионовая кислота) – важный продукт метаболизма;
 - д) гидроксипролин (2-карбокси-4-гидроксипирролидин) – входит в состав тропоколлагена – фибриллярного белка соединительных тканей. Путем каких реакций могут образоваться эти производные?

1) Гидроксилирование.

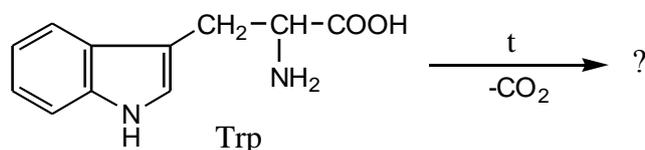
2) Декарбоксилирование.

3) Фосфорилирование.

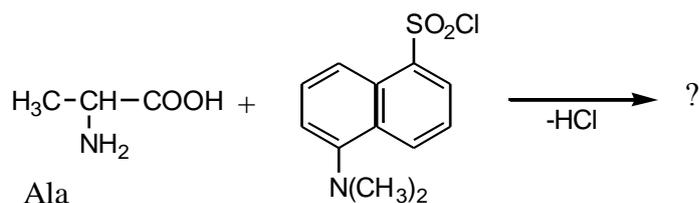
4) Метилирование.

3. Закончите следующие реакции:

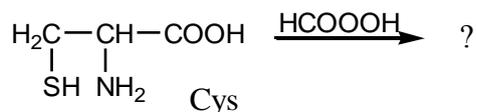
1)



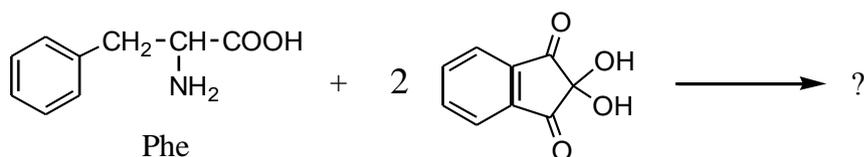
2)



3)

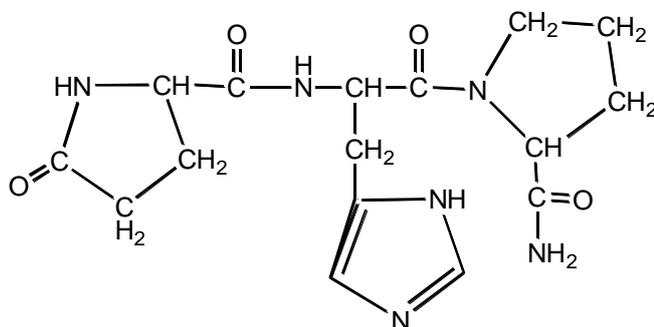


4)



Укажите среди них реакцию, которая используется для качественного и количественного определения аминокислот.

4. Реакция трансаминирования протекает в живой клетке с участием специальных ферментов – трансаминаз. Активным центром трансаминаз служит кофермент – пиридоксальфосфат. Напишите все стадии переаминирования с участием пиридоксальфосфата и следующей пары кислот: глутаминовой и оксалилуксусной ($\text{HOOC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$).
5. Тиреолиберин – гормон, синтезируемый в гипоталамусе и входящий в разряд гормонов, контролирующей деятельность щитовидной железы. Укажите, остатки каких аминокислот входят в состав этого пептида (два из них модифицированы, каким образом?). Напишите, какие продукты образуются в результате кислого и щелочного гидролиза тиреолиберина.



6. Главным компонентом пчелиного яда является меллитин (его молекула содержит 25 аминокислотных остатков, С – концевая карбоксильная группа его амидирована):

Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser--Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln.

Определите суммарный заряд пептида при pH = 1,7 и 12.

7. Определите последовательность аминокислот в пептиде, если:
- 1) полный гидролиз пептида дает смесь аминокислот: Gly, Ala, Arg, Leu, Tyr;
 - 2) при обработке пептида фенилизотиоцианатом в виде гидантоинового производного отщепляется глицин;
 - 3) карбоксипептидаза отщепляет аланин;
 - 4) гидролиз, катализируемый трипсином, дает трипептиды;
 - 5) гидролиз, катализируемый химотрипсином, дает дипептиды.
8. В химии белка часто используются следующие реагенты:
- 1) Трипсин (фермент).
 - 2) Фенилизотиоцианат.
 - 3) Гидразин.
 - 4) Фтординитробензол.

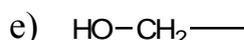
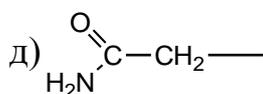
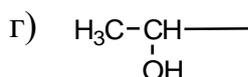
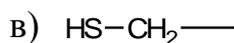
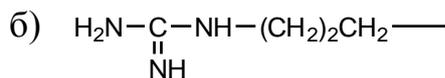
Какой из этих реактивов следует использовать при решении следующих задач:

- а) определение последовательности аминокислот в небольшом пептиде;
 - б) селективный гидролиз пептидных связей по карбонильным группам лизина или аргинина;
 - в) селективный гидролиз пептидных связей по карбоксильным группам ароматических аминокислот (Phe, Tyr и Trp);
 - г) расщепление пептидной цепи с одновременной идентификацией C-концевой кислоты;
 - д) идентификация N-концевой кислоты при достаточном количестве анализируемого пептида;
 - е) идентификация аминокислотного остатка в пептиде, количество которого составляет 10^{-7} г.
9. Гистоны – это белки, содержащиеся в ядрах эукариотических клеток. Они прочно связаны с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), которая содержит много фосфатных групп. Изоэлектрическая точка гистонов очень высока (pI = 10.8). Какие аминокислотные остатки должны присутствовать в гистонах в относительно больших количествах? Ка-

ким образом эти остатки обеспечивают прочное связывание гистонов с ДНК?

Вариант 9

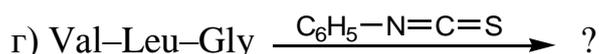
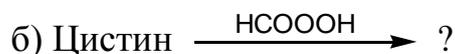
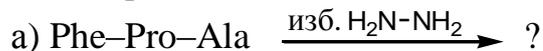
1. Укажите названия аминокислот, в состав которых входят перечисленные ниже боковые радикалы R.



Укажите среди этих аминокислот:

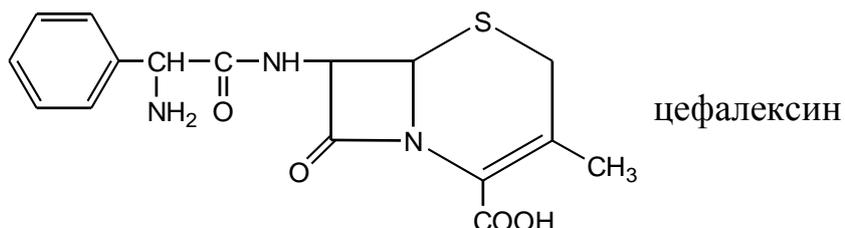
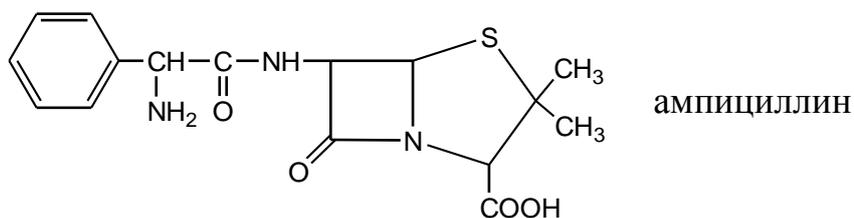
- 1) аминокислоты с ионогенной группой R;
 - 2) аминокислоты с неионогенной полярной группой R;
 - 3) основные аминокислоты;
 - 4) кислые аминокислоты.
2. Для соединений, указанных в №1(в,г) напишите все стереоизомеры в виде проекционных формул Фишера. Укажите аминокислоты L-ряда.
3. Для предупреждения и лечения заболеваний печени используют метионин (Met) в виде пероральных лекарственных форм. В какой ионной форме преимущественно существует метионин в растворенном состоянии в биологических жидкостях: слюне (pH=6,5-7,0) и желудочном соке (pH=1)?
4. Избыток аммиака, оказывающего токсическое действие на клетки головного мозга, удаляется за счет взаимодействия с глутаминовой кислотой. Концентрация самой глутаминовой кислоты поддерживается путем трансаминирования. Какая α -оксокислота служит источником для получения Glu? Напишите все стадии трансаминирования, протекающего с участием кофермента трансаминаз – пиридоксальфосфата, в результате которого образуется Glu, к какому продукту приводит взаимодействие Glu с аммиаком?

5. Закончите реакции и укажите, с какой целью используются эти реагенты при анализе аминокислот и пептидов:



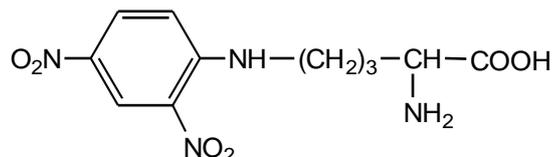
- 1) Последовательное секвенирование пептидной цепи с N- конца.
- 2) Окислительное расщепление дисульфидных связей.
- 3) Определение С-концевой кислоты.
- 4) Определение N-концевой кислоты.

6. Почему нельзя стерилизовать водные растворы антибиотиков группы пенициллина и цефалоспорина? Обоснуйте ответ на примере двух представителей этих групп – ампициллина и цефалексина.



7. Офтальмовая кислота (γ -глутамил- α -аминобутирилглицин) и глутатион (γ -глутамилцистеинилглицин) являются антагонистами. Присутствуя в клетках в ничтожных количествах, от 0,1 до 0,001 концентрации глутатиона, офтальмовая кислота действует как ингибитор окислительно-восстановительных процессов, идущих с участием глутатиона. Напишите структуры этих трипептидов. Сравните их ионные состояния при pH=1,7 и 12. Какой структурный фрагмент глутатиона обеспечивает участие его в окислительно-восстановительных процессах?

8. Тироцидин – пептидный антибиотик, образует комплексы с вирусной ДНК, подавляя тем самым активность генов. Фермент карбоксипептидаза не расщепляет молекулу тироцидина. Полный кислотный гидролиз дает следующий набор аминокислот: Val, (Phe)₃, Pro, Orn, Tyr, Gln, Asn и Leu. После гидрогенолиза в смеси идентифицированы гидразиды всех аминокислот, образующихся после кислотного гидролиза. При взаимодействии с ДНФБ и последующем гидролизе в смеси обнаружено ДНБ-производное аминокислоты – орнитина.



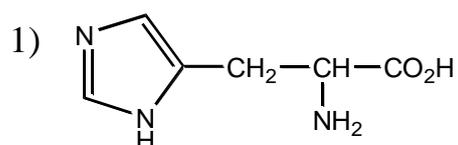
Частичный ферментативный гидролиз расщепляет тироцидин на ряд коротких пептидов: Phe-Pro-Phe, Val-Orn-Leu, Phe-Asn-Gln-Tyr, Pro-Phe, Phe-Pro, Tyr-Val-Orn и Pro-Phe-Phe.

Определите аминокислотную последовательность в тироцидине.

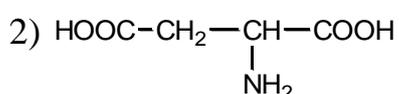
9. Типичная молекула коллагена – белка, являющегося основой соединительных тканей, состоит из 3-х полипептидных цепей (α-спиралей), скрученных в виде тройной спирали. Волокна коллагена стабилизированы ковалентными поперечными связями, образующимися за счет взаимодействия боковых радикалов лизина. Наличие поперечных связей придает волокнам коллагена высокую степень упругости и механическую прочность. Напишите реакции, отражающие образование поперечных «сшивок»:
- 1) окислительное дезаминирование ω-аминогруппы Lys;
 - 2) реакции альдольной конденсации 2-х модифицированных боковых радикалов Lys;
 - 3) дегидратация.

Вариант 10

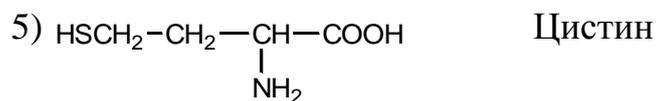
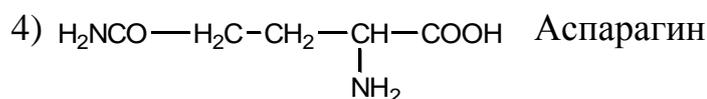
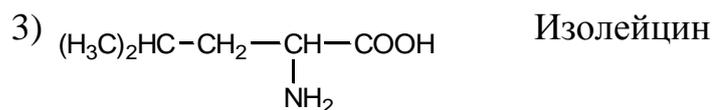
1. В каких из приведенных ниже случаев нет соответствия между структурной формулой и названием α-аминокислоты? Дайте правильные названия.



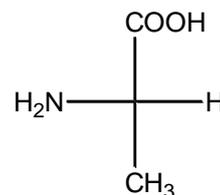
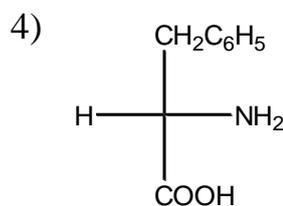
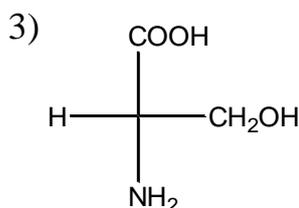
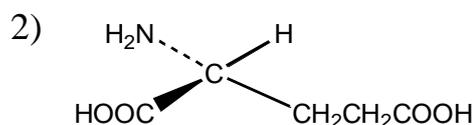
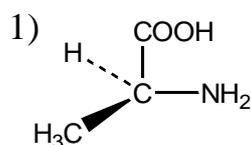
Гистидин



Глутаминовая кислота



2. Какие структуры соответствуют α -аминокислотам L-ряда?



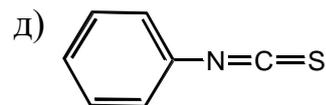
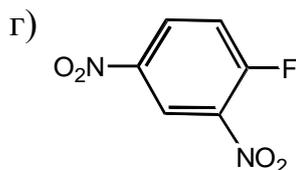
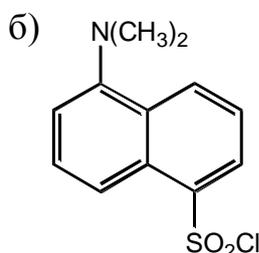
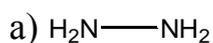
Преобразуйте все формулы в соответствии с правилами написания проекционных формул Фишера.

3. Напишите уравнения кислотно-основного равновесия в растворах при $\text{pH} = 1, 4, 8$ и 12 для следующих аминокислот: тирозина (Tyr), лизина (Lys) и цистеина (Cys) (см. табл. 2). Куда будут двигаться эти аминокислоты при каждом из этих значений pH в ходе электрофореза – к аноду (+) или катоду (–)? Каким будет суммарный заряд каждой из аминокислот при указанных значениях pH ?

4. Важнейшим типом превращений аминокислот является переход одних аминокислот в другие. Благодаря этому в организме значительно усиливаются возможности для синтеза аминокислот, таково, например, превращение аргинина в глутаминовую кислоту (Glu) или пролин (Pro). Напишите структуры всех метаболитов, образующихся в процессе этих превращений:

1) Гидролиз Arg, сопровождающийся отщеплением мочевины и образованием новой основной аминокислоты – орнитина (Orn).

- 2) Окислительное дезаминирование Orn по ω -аминогруппе, в результате образуется полуальдегид глутаминовой кислоты (PAG).
 - 3) Окисление PAG в глутаминовую кислоту.
 - 4) Циклизация PAG с образованием основания Шиффа.
 - 5) Восстановление основания Шиффа приводит к образованию пролина (Pro).
5. Многие пептиды отличаются по своей структуре от белков, такие пептиды имеются во всех типах организмов. В структурном отношении пептиды небелковой природы весьма разнообразны; например, карнозин и ансерин – дипептиды, предназначенные для поддержания постоянного pH в клетках мышц и действующие как эффективные буферы при физиологических значениях pH благодаря наличию в каждом из них имидазольной группы гистидина с $pK_a \sim 6.0$. Приведите структурные формулы карнозина (β -аланил-L-гистидина) и ансерина (β -аланил-N³-метил-L-гистидина).
Отметьте хиральные центры в этих структурах, изобразите их с помощью проекционных формул Фишера.
6. Ниже приведены реагенты, используемые для определения концевых групп в пептидной цепи.

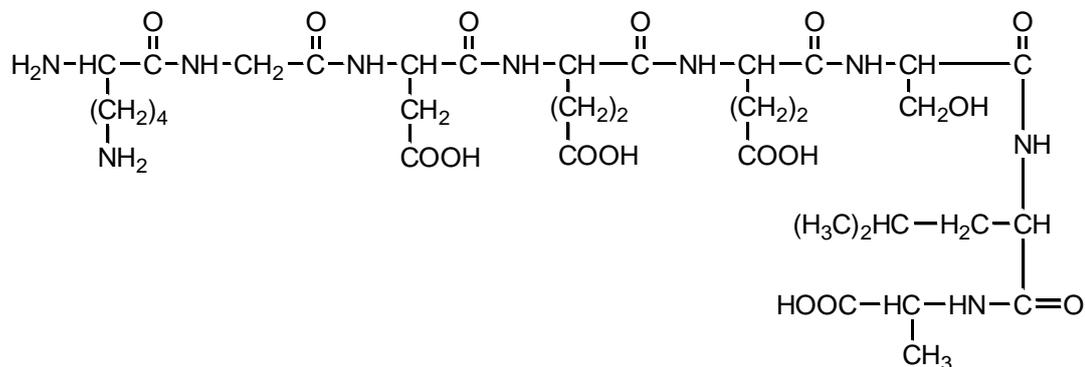


Укажите, какой из реагентов используется для определения:

- а) С-концевой кислоты в аминокислотной последовательности;
- б) N-концевой кислоты.

Напишите реакции с этими реагентами на примере трипептида Ala-Gly-Val. Какие ограничения имеет использование этих реагентов?

7. «Вкусный» пептид (delicious peptide), выделенный из мяса крупного рогатого скота, улучшает вкусовые качества мясных продуктов.



Идентифицируйте аминокислотные остатки и представьте название пептида (используйте 3-х буквенные сокращения для аминокислот). Определите ионные свойства пептида при pH ~ 2, 7, 12. Определите изоэлектрическую точку пептида.

8. Обработка полипептида Р отдельно трипсином и химотрипсином приводит к образованию следующих фрагментов:

Трипсин

Asp-Ser-Phe-Thr-Gln-Arg
 Gly-Val-Glu-Phe-Met-Lys
 Leu-His-Trp-Ile-Arg
 Gly-Pro-Phe
 Ala-Tyr-Lys

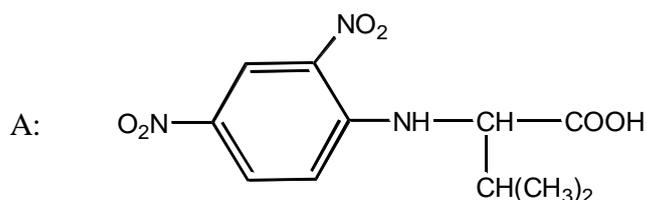
Химотрипсин

Thr-Gln-Arg-Gly-Pro-Phe
 Met-Lys-Leu-His-Trp
 Gly-Val-Glu-Phe
 Lys-Asp-Ser-Phe
 Ile-Arg-Ala-Tyr

Дансирование пептида Р с последующим кислотным гидролизом даст дансилглицин, после обработки Р гидразином в качестве свободной кислоты был обнаружен фенилаланин.

Напишите аминокислотную последовательность полипептида Р.

9. Некоторое количество олигомерного белка (660 мг) с молекулярной массой 132000 обработали избытком 2,4-динитрофторбензола в слабощелочной среде вплоть до завершения химической реакции. Затем пептидные связи белка были подвергнуты полному гидролизу путем нагревания белка в присутствии конц. HCl. В гидролизате содержалось 5,5 мг соединения А.

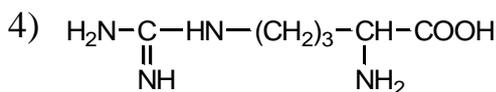
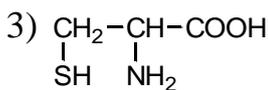
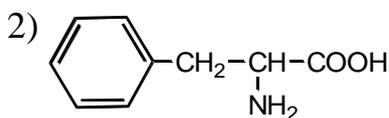
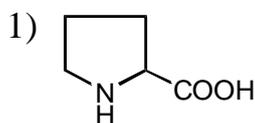


Никаких других 2,4-динитрофенильных производных, образующихся в реакции с α -аминогруппами аминокислот обнаружено не было. Объясните, почему эти данные можно использовать для определения числа полипептидных цепей в олигомерном белке. Рассчитайте число полипептидных цепей в этом белке.

Вариант 11

1. Из приведенных ниже аминокислот, относящихся к числу «важнейших» выберите:

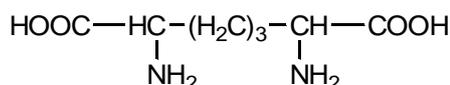
- аминокислоту, R-группа которой создает наименьшие стерические ограничения;
- аминокислоту, обеспечивающую ковалентное связывание полипептидных цепей (за счет дисульфидных связей);
- аминокислоту, имеющую в качестве R-группы ароматическую гидрофобную группу;
- аминокислоту с величиной $pI \sim 12$, имеющую положительный заряд при всех физиологических значениях pH (содержится в гистонах – белках, координированных с фосфатными группами ДНК),
- аминокислоту с вторичной аминогруппой, не способной по этой причине к образованию водородной связи в белковой полипептидной цепи (в результате в полипептидной спирали возникает изгиб).



Назовите все аминокислоты.

- Укажите хиральные атомы в аминокислотах, приведенных в №1. Определите число стереоизомеров для каждой аминокислоты. Изобразите стереоизомеры L-ряда с помощью проекционных формул Фишера.
- Напишите уравнения кислотно-основного равновесия в растворах для следующих аминокислот:

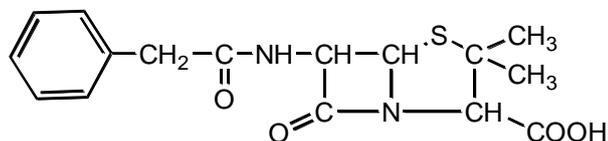
- пролина (Pro);
- триптофана (Trp);
- α,ϵ -диаминопимелиновой кислоты.



($pK_1 = 1,8$; $pK_2 = 2,2$; $pK_3 = 8,8$; $pK_4 = 9,9$)

Определите заряд для каждой аминокислоты при $pH \sim 1, 4, 9$ и 11 . Можно ли при этих значениях pH осуществить разделение смеси данных аминокислот с помощью электрофореза?

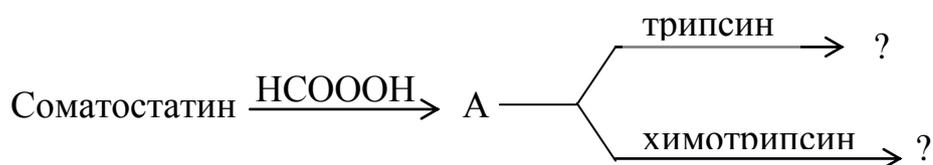
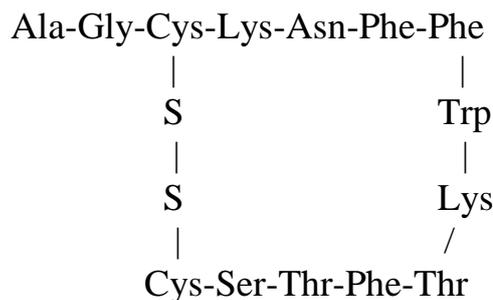
- Декарбоксилирование аминокислот осуществляется сравнительно легко в тканях животных и растений. Напишите уравнения реакций декарбоксилирования для His, Tyr и Trp. Какую биологическую роль играют образующиеся при декарбоксилировании соединения?
- Активным центром ферментов декарбоксилирования аминокислот является кофермент – пиридоксальфосфат. Напишите механизм декарбоксилирования для Trp с участием пиридоксальфосфата.
- Пенициллины – антибиотики, в образовании которых принимают участие аминокислоты. Самым важным из природных пенициллинов является пенициллин G (бензилпенициллин).



Пенициллин подавляет рост бактерий, вмешиваясь в реакции, которые связывают бактериальные клетки вместе. Однако со временем микроорганизмы приобретают устойчивость к антибиотикам, синтезируя фермент, гидролизующий одну пептидную связь (какую?); получающееся соединение не обладает свойствами антибиотика.

- а) Выделите в структуре пенициллина пептидные связи и аминокислотные остатки Val и Cys, присутствующие в его циклической структуре.
 б) Изобразите структуру «обезвреженного» гидролизом пенициллина.

7. На примере соматостатина – пептидного гормона, ингибирующего синтез гормона роста человека в гипофизе (что приводит к задержке роста и развития тела), - покажите какие пептиды образуются при следующей обработке:



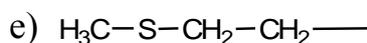
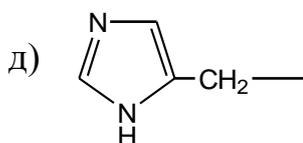
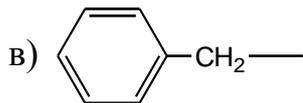
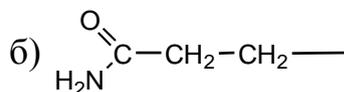
8. Гастрины – гормоны, которые вызывают выделение желудочного сока у млекопитающих, – содержат 17 аминокислотных остатков. Определение аминокислотного состава показало, что гастрин содержит: (Gly)₃, (Glu)₅, (Tyr)₂, (Met)₂, Ala, Pro, Asp, Phe, Trp. Обработка ДНФБ привела к образованию ДНФ – Gly. Действие карбоксипептидазы привело к отщеплению Phe. В результате обработки химотрипсином получили четыре пептида, в трех из них была определена аминокислотная последовательность: Gly-Trp; Gly-Gly-Pro-Tyr; Met-Asp-Phe. Строение 4-го октапептида не было установлено, но с помощью реактива Сэнгера была определена N-концевая кислота – Met. При обработке гастрина бромцианом выделили 3 пептида: Gly-Gly-Pro-Tyr-Met; Asp-Phe и декапептид с Glu в качестве N-концевой кислоты.

Определите аминокислотную последовательность в гастрине.

9. По данным количественного аминокислотного анализа в сывороточном альбумине быка содержится 0,58% (по массе) триптофана (M Trp=204). Рассчитайте минимальную молекулярную массу сывороточного альбумина быка. По данным анализа молекулярная масса сывороточного альбумина составляет примерно 70 000. Сколько остатков триптофана присутствует в молекуле альбумина?

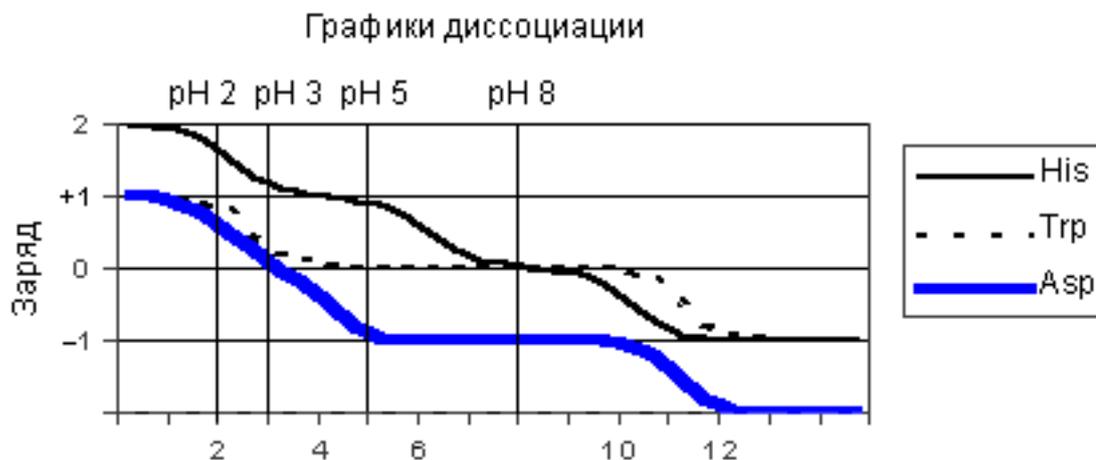
Вариант 12

1. Укажите названия аминокислот, в состав которых входят перечисленные ниже боковые радикалы R:

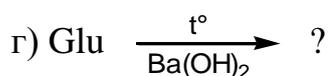
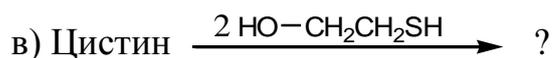
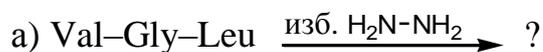


Укажите среди этих аминокислот:

- 1) аминокислоту с ионогенной группой R;
 - 2) аминокислоту основного характера;
 - 3) аминокислоту с полярным неионогенным заместителем;
 - 4) аминокислоту с неполярным гидрофобным заместителем;
 - 5) кислую аминокислоту.
2. Для аминокислот из №1 (б,в) изобразите стереоизомеры в виде проекционных формул Фишера. Укажите L-аминокислоты.
3. На рисунке представлено изменение ионных состояний аминокислот His, Thr и Asp в зависимости от pH раствора. Укажите при каком значении pH можно разделить смесь этих аминокислот с помощью электрофореза. Опишите ионное состояние каждой из аминокислот при этом значении pH.



4. Закончите реакции и укажите, с какой целью используются эти реагенты при анализе аминокислот и пептидов:



Укажите, какая из этих реакций происходит *in vivo* с участием фермента декарбоксилазы.

5. Кофермент – пиридоксальфосфат является реакционным центром для разнообразных превращений аминокислот. α -Аминокислоты, содержащие в β -положении электроноакцепторную гидроксигруппу (Ser или Thr), могут претерпевать расщепление (обратное альдольной конденсации) с разрывом связи C_α – C_β , *in vivo* этот процесс реализуется с участием пиридоксальфосфата, с которым на первом этапе аминокислоты образуют основания Шиффа, а затем под действием фермента – альдолазы - подвергаются расщеплению. При этом образуются новая аминокислота и карбонильное соединение. Напишите процесс расщепления Ser и Thr, протекающий с участием пиридоксальфосфата.

6. Бетаины – четвертичные производные аминокислот, исчерпывающе метилированные по азоту, содержатся как в животных, так и растительных тканях: бетаин гистидина (герцинин) содержится в грибах, двойной бетаин орнитина (миокинин) был выделен из мышц человека. *In vivo* многие бетаины, по-видимому, служат источником метильных групп. Особенно высокой биологической активностью обладает бетаин γ -аминомасляной кислоты, выделенный из сгнившего мяса. Этот бетаин является сильным ядом, вызывающим паралич двигательных нервов. Напишите структуры миокинина, герцинина. Представьте схему образования бетаина γ -аминомасляной кислоты из глутаминовой кислоты.

7. Полиионная природа белков (и биологически активных пептидов) играет важную роль в их общей структуре, которая в свою очередь определяет их биологическую активность. Она также дает возможность

кий кишечник, где он катализирует гидролиз некоторых связей в молекулах РНК, содержащихся в перевариваемых продуктах. Содержание серы в рибонуклеазе составляет 1,86% (по массе). Какова минимальная молекулярная масса рибонуклеазы? Какова ее истинная молекулярная масса, если известно, что молекула рибонуклеазы содержит четыре остатка метионина и имеет четыре «мостика» между цистеиновыми остатками.